

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-322114

(43)Date of publication of application : 08.11.2002

(51)Int.Cl.

C07C 43/315

(21)Application number : 2002-027722 (71)Applicant : DAI ICHI SEIYAKU CO LTD

(22)Date of filing : 05.02.2002 (72)Inventor : MUTO MAKOTO
AKIBA TOSHIFUMI
TANI YUICHIRO

(30)Priority

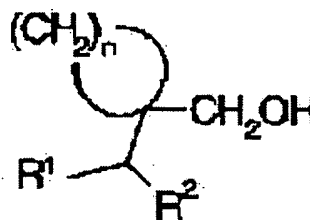
Priority number : 2001030307 Priority date : 07.02.2001 Priority country : JP
2001044405 21.02.2001 JP

(54) CARBINOL DERIVATIVE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a compound useful for constructing a cyclic compound having a cycloalkane structure.

SOLUTION: The compound is represented by formula (I) {wherein, n is an integer of 2-5, R1 and R2 are independently a 1-4C alkoxy group, respectively, or both can constitute integrally a group represented by formula -O-(CH2)m-O- (wherein, m is an integer of 1-4)}. A compound having a cycloalkane structure can be easily obtained by first carrying out a chemical modification using the hydroxy group of the compound represented by formula (I), then reproducing an aldehyde group by removing the alkoxy group or the alkylenedioxy group which is the protecting group, and further carrying out a chemical modification using the reproduced aldehyde group.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2002-322114
(P2002-322114A)

(43) 公開日 平成14年11月8日 (2002.11.8)

(51) Int. Cl.
C 0 7 C 43/315

識別記号

F I
C 0 7 C 43/315

テ-マ-ト* (参考)
4 H 0 0 6

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願2002-27722(P2002-27722)

(22) 出願日 平成14年2月5日 (2002.2.5)

(31) 優先権主張番号 特願2001-30307(P2001-30307)

(32) 優先日 平成13年2月7日 (2001.2.7)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(31) 優先権主張番号 特願2001-44405(P2001-44405)

(32) 優先日 平成13年2月21日 (2001.2.21)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000002831

第一製薬株式会社

東京都中央区日本橋3丁目14番10号

(72) 発明者 森藤 真

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第

一製薬株式会社東京研究開発センター内

(72) 発明者 秋葉 敏文

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第

一製薬株式会社東京研究開発センター内

(72) 発明者 谷 雄一郎

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第

一製薬株式会社東京研究開発センター内

Fターム(参考) 4H006 AA01 AB84 GP01 GP10

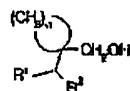
(54) 【発明の名称】 カルビノール誘導体

(57) 【要約】

【目的】 シクロアルカン構造を有する環状化合物の構
築に有用な化合物を提供する。

【構成】 下記の式 (I) で表される化合物。

【化1】



(式中、nは、2から5の整数を表し、R'およびR
'は、各々独立に、炭素数1から4のアルコキシ基を表
すか、または両者が一体化して式

【化2】 -O-(CH₂)_m-O-

(式中、mは、1から4の整数を表す。) で表される基
となってもよい。)

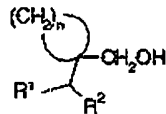
式 (I) で表される化合物の水酸基を利用して化学修飾
を先ず実施し、次いで保護基であるアルコキシ基または
アルキレンジオキシ基を除去してアルデヒド基を再生さ
せ、このアルデヒド基を利用してさらに化学修飾を施行
することで、シクロアルカン構造を有する化合物を容易

に得ることができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(1)で表される化合物：

【化1】



【式中、nは、2から5の整数を表し、R¹およびR²は、各々独立に、炭素数1から4のアルコキシ基を表すか、または両者が一体化して式

【化2】 $-O-(CH_2)_m-O-$

【式中、mは、1から4の整数を表す。】で表される基となってもよい。】

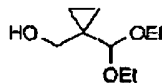
【請求項2】 R¹およびR²が、炭素数1から4のアルコキシ基である請求項1に記載の化合物

【請求項3】 R¹およびR²が、エトキシ基である請求項1に記載の化合物

【請求項4】 nが2である請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物

【請求項5】 次式で表される化合物：

【化3】



【発明の詳細な説明】

【0001】

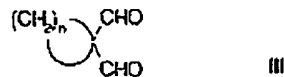
【産業上の利用分野】本発明は、アルキレン鎖からなる環状構造を構築するために有用な化合物に関する。

【0002】

【従来の技術】環状構造を有する化合物の構築に次の式(1)が用いられる。

【0003】

【化4】



【式中、nは2から5の整数を表す。】で表されるシクロアルカンジアルデヒドが有用である。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、上記のシクロアルカンジアルデヒドは、このままでは一方のアルデヒド基を選択的に化学修飾するには不都合があった。

【0005】

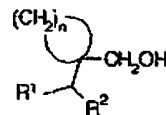
【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記の環状アルデヒド化合物における一方のアルデヒド基を選択的にアセタール化することができることを見出した。さらにこのアセタール化合物の残りのアルデヒド基を還元してカルビノール化合物に導き、このアルコール

部分から更なる化学修飾が可能であり、このような化学修飾の後にアセタールを適宜加水分解することでアルデヒドが再現できるので、結果として2個のアルデヒド基の各々を、選択的に修飾することができることを見出し、本発明を完成させた。

【0006】すなわち本発明は、式(1)で表される化合物：

【0007】

【化5】



【式中、nは、2から5の整数を表し、R¹およびR²は、各々独立に、炭素数1から4のアルコキシ基を表すか、または両者が一体化して式

【0008】

【化6】 $-O-(CH_2)_m-O-$

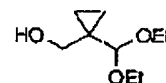
【式中、mは、1から4の整数を表す。】で表される基となってもよい。】に関するものである。

【0009】さらに本発明は下記の各々にも関する。

R¹およびR²が、炭素数1から4のアルコキシ基である上記の化合物；R¹およびR²が、エトキシ基である上記の化合物；nが2である上記の各化合物；次式で表される化合物：

【0010】

【化7】



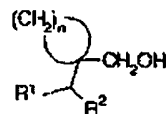
等である。

【0011】

【発明の実施の形態】本発明の式(1)

【0012】

【化8】



で表される化合物であるが、nは2から5の整数を表す。置換基R¹およびR²は、炭素数1から4の低級アルキルコキシ基であるか、あるいはこれらが一体化してメチレンジコキシ基もしくはポリメチレンジコキシ基（アルキレンジコキシ基）となってもよい。置換基R¹およびR²がアルコキシ基であるとき、両者は同一であっても異なってもいづれでもよいが、製造の簡便さからすると両者が同一である方が好ましい。アルコキシ基におけるアルキル部分は直鎖状または分枝鎖状のいずれでも

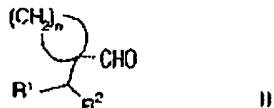
よい。R¹およびR²としては、アルコキシ基が好ましく、メトキシ基、エトキシ基およびプロポキシ基がよい。さらに、これらのうちではエトキシ基がもっとも好ましい。製造の簡便さからも両者がエトキシ基であるものが好ましい。

【0013】式(i)の化合物は、反応性が高いアルデヒド基をアセタールに変換して活性を低下させて不活性にしてある。このため、反応性が残っているアルコール部分を利用して他の化合物との反応を行ってシクロアルカン構造を、付加、置換、あるいは導入することができる。このような反応を行った後、アセタールを除去することでアルデヒドを容易に再生させることができ、再生されたアルデヒドを利用して更なる化学変換を遂行することができる。

【0014】式(i)の化合物は、環状gem-ジアルデヒド化合物の一方のアルデヒドを選択的にアセタール化した構造である式(i i)

【0015】

【化9】

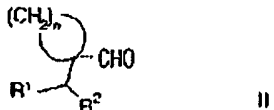


で表される化合物の、アルデヒド基を還元することによって得られる。本発明の特徴の一つはジアルデヒド化合物において一方のアルデヒドの選択的なアセタール化が達成でき、モノアセタール化合物（ジアルデヒド化合物の一方のアルデヒドがアセタールとなった化合物を意味する。）である式(i i)の化合物を容易に得られるようになったことにある。次に、本発明の化合物の製法について説明する。

【0016】先ず式(i i)

【0017】

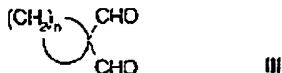
【化10】



で表される化合物であるが、これは式(i i i)

【0018】

【化11】



で表される化合物の一方のアルデヒドを選択的にアセタール化して得ることができる。上記の化11で表される化合物のうち、n=2の化合物は、既知化合物（特開平8-133997号）である。このジアルデヒド化合物

の選択的アセタール化反応は、触媒とオルトギ酸アルキルの存在下、適切な量のアルコールを作用させることで実施できる。選択的アセタール化はジアルデヒド化合物に対して、触媒存在下にアセタール化剤を、所望により添加剤の存在下で反応させればよい。アセタール化剤としてはオルトギ酸アルキルやアルコールを使用すればよく、添加剤としては無機塩の無水物等の脱水剤を使用するか、あるいはオルトギ酸アルキル自体を添加剤として反応促進的に使用することができる。

【0019】本反応で使用する触媒は酸でよいが、この酸は有機酸および無機酸のいずれでもよい。無機酸としては、塩酸、硫酸等を挙げることができるが、塩化アルミニウム、塩化亜鉛、ボロントリフルオライド等のルイス酸も使用できる。有機酸としては、置換基を有していてもよいカルボン酸類または置換基を有していてもよいスルホン酸類を挙げることができる。置換基を有していてもよいカルボン酸類としては、トリフルオロ酢酸等がよい。一方、置換基を有していてもよいスルホン酸類としては、置換基を有していてもよい芳香族スルホン酸類、置換基を有していてもよい脂肪族スルホン酸類を挙げることができる。置換基を有していてもよい芳香族スルホン酸化合物としては、ベンゼンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸等を挙げることができ、置換基を有していてもよい脂肪族スルホン酸化合物としては、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、カンファースルホン酸等を挙げることができる。酸触媒としてはスルホン酸化合物が好ましい。これらの酸の使用量は触媒量でよい。

【0020】本反応で使用する溶媒は、反応を阻害しないものであれば、特に制限はなくいずれの溶媒も使用できる。例えば、芳香族炭化水素（ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン等）、脂肪族炭化水素（ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン等）、エーテル類（ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等）、アミド類（N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン等）、ハロゲン化炭素水素（ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン類）、エステル類（酢酸エチル等）、アセトニトリル等を挙げることができ、その他にケトン類（アセトン、メチルエチルケトン等）でも実施可能である。本反応は、-50から100℃程度の範囲の温度で実施すればよいが、好ましくは、0から60℃の範囲がよい。

【0021】選択的アセタール化の具体的方法は以下のとおりであるが、大別して2種類の方法がある。先ず、ジアルデヒド化合物とオルトギ酸アルキルを酸触媒存在下に反応させる方法である。ここでオルトギ酸アルキルはアセタール化剤として作用する。使用するオルトギ酸アルキルは、式(i i)で表される化合物の置換基R¹

およびR'に対応する構造のものを使用すればよい。例えば、R'およびR'がメトキシ基であればオルトギ酸メチル、エトキシ基であればオルトギ酸エチルというようにしてオルトギ酸アルキルを選択すればよい。使用するオルトギ酸アルキルの量は、ジアルデヒド化合物に対して1当量から2当量の範囲でよいが、1当量から1.5当量の範囲が好ましい。反応は0から30℃の温度範囲で実施して、優れた収率と選択性で目的の化合物(11)(モノアセタール体)を得ることができる。例えば、トルエン中、パラトルエンスルホン酸を触媒として、オルトギ酸エチル(1.1当量)を使用して1,1-シクロプロパンジカルボアルデヒドとの反応を行ったところ、95%以上の選択性でモノアセタール化(ジアルデヒド化合物の一方のアルデヒド基がアセタール化されることを意味する。)が進行した。

【0022】次に酸触媒の存在下、ジアルデヒド化合物とアルコールとからアセタール化合物を得る方法について述べる。この方法では、添加剤の存在下に実施することで優れた収率と選択性が達成される。先ず添加剤として脱水剤を加える方法について述べる。脱水剤は、アセタール化で生ずる水を除去し、アセタールの生成に平衡をずらすために効果的である。脱水剤は、反応を阻害しないものであればいかなるものも使用できる。例えば無機塩の無水物が使用できるが、脱水能の高いものが好ましく、具体的には、無水硫酸マグネシウムを挙げることができる。また、無水硫酸ナトリウムなども使用でき、さらにはモレキュラーシーブス等を使用してもよい。脱水剤の使用量は、生成する水の化学量論的な等量から大過剰の範囲でよいが、ジアルデヒド化合物と等モル程度をいうのが簡便である。この方法で使用するアルコールも先と同様にして、式(11)で表される化合物の置換基R'およびR'に対応する構造のものを使用すればよい。例えば、R'およびR'がメトキシ基であればメタノール、エトキシ基であればエタノールというようにしてアルコールを選択すればよい。使用するアルコールの量は、ジアルデヒド化合物に対して2当量から大過剰(溶媒を兼ねさせてもよい)の範囲でよい。エタノールを溶媒兼用で使用して、無水硫酸マグネシウム(等モル)および触媒量のパラトルエンスルホン酸の存在下で反応を實施し、選択性9:1程度で目的の化合物(11)を得た。

【0023】ジアルデヒド化合物とアルコールとからアセタール化合物を得る方法においては、オルトギ酸アルキルを添加剤とする方法でも優れた結果を得ることができる。この場合、オルトギ酸アルキルは反応促進的に作用すると考えられ、アルコールは化学量論的(あるいはそれ以上)に使用し、オルトギ酸アルキルは触媒量の添加でよい。例えばジアルデヒド化合物に対してオルトギ酸アルキルを0.1から0.2当量程度を使用すればよい。

【0024】ここで述べた式(11)の化合物の製造法

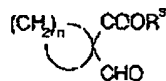
は、置換基R'およびR'が同一のアルコキシ基であるアセタールの製造に適している。一方、置換基R'およびR'が異なるアルコキシ基である化合物や、アルキレンジオキシ基の化合物は、一旦同一のアルコキシ基のアセタール化合物を調製した後にアセタールの交換反応等を利用して調製することができる。あるいは、ヘミアセタールを調製し、これをさらに別のアセタール化剤と反応させて得ることができる。

【0025】この様にして得られた式(11)で表される化合物のアルデヒド基を還元することで式(1)の化合物を得ることができる。この還元中使用できる還元条件は、金属ハイドライド類を使用するか、あるいは金属触媒存在下に接触水素添加すればよい。金属ハイドライド類としては、水素化アルミニウム金属、水素化ホウ素金属を使用すればよく、水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、ナトリウム水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウムを、通常使用される条件にしたがって使用すればよい。接触水素添加反応は通常使用される金属触媒の存在下で接触還元すればよいが、例えば、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム、白金、酸化白金、塩化ロジウム等を使用すればよい。

【0026】さらに式(1)の化合物は式(1V)

【0027】

【化12】

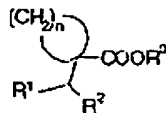


IV

(式中、nは、2から5の整数を表し、R'は、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルキル基とアリール基から構成されるアラルキル基、またはアリール基を表すが、これらの基は、炭素数1から6のアルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、炭素数1から6のアルキル基とアリール基から構成されるアラルキル基およびアリール基からなる群から選ばれた1または2種類の基を、1または2以上有していてもよい。)で表される化合物のアルデヒド基を式(11)の化合物と同様にしてアセタール化して式(V)

【0028】

【化13】

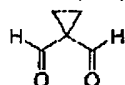


V

(式中、n、R¹、R'およびR'の定義は、先の定義と同じである。)の化合物に変換した後、この化合物のエステルを還元することによっても得ることができる。このエステルの還元は、先に述べた、式(11)の化合物

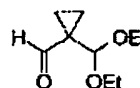
のヒドリド還元を適用することで行うことができる。なお、このようにしてエステル部分は還元により変換されてしまうことから、R'は還元に対して悪影響がないのであれば特に制限がないことが明らかである。なお、式(1V)の化合物は対応する1-シアノ-1-シクロアルカンカルボン酸から文献記載の方法(J. Am. Chem. Soc., Vol. 44, 407, 1922; J. Org. Chem., Vol. 38, 36, 1973)によって得ることができる。

【0029】アセタールを除去してアルデヒドを再生するには以下のようにして、酸存在下に水を作用させることによって行うことができる。ここで使用される酸は、有機酸または無機酸のいずれでもよいが、塩酸、硫酸、パラトルエンスルホン酸、酢酸等を使用すればよい。アセタールの除去は、通常、溶媒の存在下に実施するが、これは反応を阻害しないものであれば特に制限はない*



1. 1-シクロプロパンカルボアルデヒド(4.9mg, 0.5mmol)をトルエン(0.5mL)に溶解し、氷冷凝持下、p-トルエンスルホン酸一水和物(1.9mg, 0.01mmol)、オルトギ酸エチル(7.4mg, 0.5mmol)、エタノール(23mg, 0.5mmol)を順次加え、室温にて1時間凝持した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、減圧留去し、無色オイル(67.9mg, 78.9%)を得た。モノアセタール体とジアセタール体の比率は、¹H-NMRの積分比より約40:1であった。

¹H-NMR(C₆D₆) δ: 0.87-1.08(m, 4H), 1.01(t, J=6.9Hz, 6H), 3.25(q, J=6.9Hz, 1H), 3.29(q, J=



1-(ジエトキシメチル)シクロプロパンカルボアルデヒド(37.78g)のテトラヒドロフラン(190mL)溶液を0℃に冷却し、これに水素化リチウムアルミニウム(2g, 52.7mmol)を加えて40分凝持した。水を加えて反応を停止し、クロロホルムで抽出して有機層を水で洗浄した後に硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、標記の化合物34.60g(91%)を無色油状物質として得た。

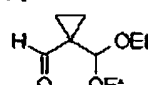
¹H-NMR(CDC₃H₇) δ: 4.30(1H, s), 3.79-3.68(2H, m), 3.60-3.49(2H, m), 3.54(2H, d, J=5.6Hz), 2.79(1H, t, J=5.6Hz), 1.2

* ずれのものも使用可能である。溶媒としては、水または水と混和する溶媒を使用するのが好ましい。水と混和する溶媒としては例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトン等のケトン類、アセトニトリルの含窒素溶媒等を例示することができる。この反応は、-50℃から溶媒の沸点の範囲で行えばよいが、0℃から室温程度の範囲の温度が好ましい。

【0030】

【実施例】次に実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0031】【参考例1】 1-(ジエトキシメチル)シクロプロパンカルボアルデヒド(モノアセタール体)【化14】

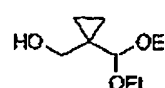


20% = 6.9Hz, 1H), 3.45(q, J=6.9Hz, 2H), 3.48(q, J=6.9Hz, 1H), 4.74(s, 1H), 9.29(s, 1H).

参考 1. 1-ビス(ジエトキシメチル)シクロプロパン(ジアセタール体)

¹H-NMR(C₆D₆) δ: 0.91(s, 4H), 1.10(t, J=6.9Hz, 12H), 3.39(q, J=6.9Hz, 2H), 3.42(q, J=6.9Hz, 2H), 3.61(q, J=6.9Hz, 2H), 3.64(q, J=6.9Hz, 2H), 4.93(s, 1H).

【0032】【実施例1】 1-(ジエトキシメチル)シクロプロピル]メタノール【化15】



2(3H, t, J=7.0Hz), 0.67-0.63(2H, m), 0.50-0.46(2H, m)

【0033】【参考例2】 エチル 1-(ジエトキシメチル)シクロプロパンカルボキシレート

【化16】

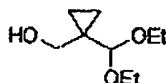
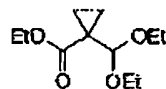


エチル 1-ホルミルシクロプロパンカルボキシレート(34.4g, 242mmol)のエタノール(170mL)溶液にオルトギ酸トリエチル(43.8mL, 26.3mmol)およびp-トルエンスルホン酸1水和

9

物(450mg, 2.37mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。水を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を水で洗浄した後に硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、標記の化合物57.34gを無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.14 (1H, s), 4.14 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.79- *



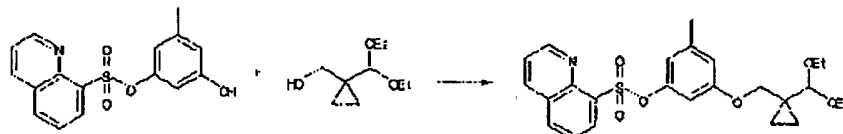
1-(ジエトキシメチル)シクロプロパンカルボキシレート(57.34g)のテトラヒドロフラン(290mL)溶液を0℃に冷却し、これに水素化リチウムアルミニウム(20g, 0.527mol)を加えて室温下1時間30分攪拌した。0℃に冷却した後にメタノールおよび水酸化ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した。クロロホルムで抽出し、有機層を水で洗浄した後に硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、標記の化合物*

※物39.60g(エチル 1-ホルミルシクロプロパンカルボキシレートより94%)を無色油状物質として得た。

【0034】[実施例2] 1-(ジエトキシメチル)シクロプロピル]メタノール

【0036】[比較工程1]

【化17】

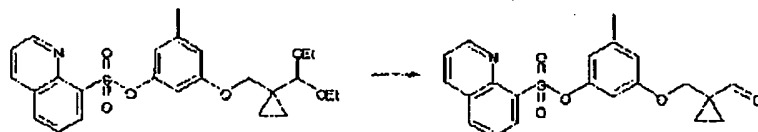


5-メチル-3-(キノリニル-8-スルホニルオキシ)フェノール(250mg, 0.75mmol)、1-(ジエトキシメチル)シクロプロピル]メタノール(282mg, 1.62mmol)、およびトリ-n-ブチルホスフィン(0.4mL, 1.61mmol)の無水テトラヒドロフラン(5mL)溶液に、1.1- (アジカルボニル)ジベリジン(400mg, 1.59mmol)を添加した。室温下1日間攪拌した★

★後にジエチルエーテルで希釈し、不溶物を除去した。溶媒留去した残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル9:1~3:2)で精製し、3-([1-(ジエトキシメチル)シクロプロピル]メトキシ)-5-メチルフェニル-8-キノリンスルホナート(308mg, 82%)を油状物質として得た。

【0037】[比較工程2]

【化19】

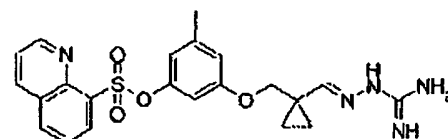


3-([1-(ジエトキシメチル)シクロプロピル]メトキシ)-5-メチルフェニル-8-キノリンスルホナート(95mg, 0.20mmol)のアセトン(1mL)溶液に1.2規定塩酸(0.5mL)を添加し、室温下1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、水で洗浄した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、1-[5-メチル-3-(キノリニル-8-スルホニルオキシ)フェノキシ]メチル]シクロプロピルカルボキシアルデヒド(71mg, 89%)を油状物質として得た。

【0038】比較工程1および2を通して得られたアルデヒド化合物は下式

【化20】

40

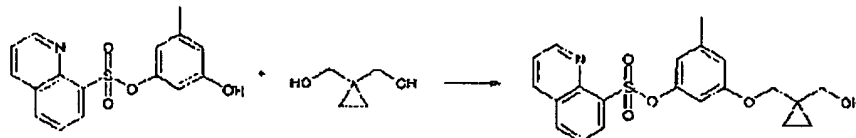


で表される化合物の製造中間体として有用な化合物である。この化20の化合物は、プロテアーゼインヒビターであり、トロンビンの直接的、選択的阻害による抗血栓活性を示し有用な化合物である(特表2000-507588)。この化合物の重要な中間体であるアルデヒド化合物の調製は、下記の工程Aおよび工程Bに示す方法によって実施されていた。この方法では通常の収率は5

11

1%であり、使用した試料なども使用し難いものであった。一方、本願発明の化合物によってこのアルデヒドの調製を實施すると、通算73%と収率が改善された他、反応時間も短縮され、さらには操作面も簡便にこのアルデヒド化合物を得ることができた。

【0039】【比較例】特表2000-507588号に記載の[1-[5-メチル-3-(キノリニル-8-スルホニルオキシ)フェノキシ]メチル]シクロプロピルメタノール



5-メチル-3-(キノリニル-8-スルホニルオキシ)フェノール(250mg, 0.75mmol)、1-(ヒドロキシメチル)シクロプロパン(170mg, 1.7mmol)、およびトリ-n-ブチルホスフィン(370μL, 1.49mmol)の無水テトラヒドロフラン(5mL)溶液に、1,1'-[アゾジカルボニル]ジピペリジン(378mg, 1.5mmol)を添加した。室温下2日間攪拌した後にジエチルエ

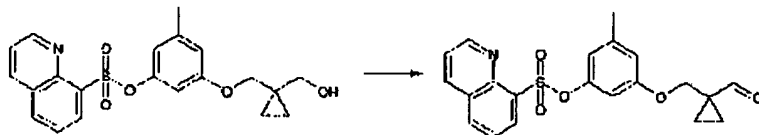
12

*スルホニルオキシ)フェノキシ]メチル]シクロプロピルカルボキシアリドの製造方法を以下に記載した。

【0040】【工程A】1-[5-メチル-3-(キノリニル-8-スルホニルオキシ)フェノキシ]メチル]シクロプロピルメタノール
【化21】

※エーテルで希釈し、不溶物を除去した。溶媒を蒸留した残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン/酢酸エチル2:1~1:1)で精製し、標記の化合物177mg(59%)をガム状物質として得た。

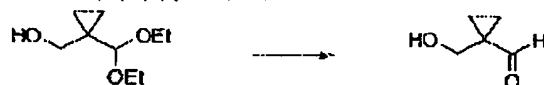
【0041】【工程B】1-[5-メチル-3-(キノリニル-8-スルホニルオキシ)フェノキシ]メチル]シクロプロピルカルボキシアリド
【化22】



N,N-ジイソプロピルエチルアミン(230μL, 1.32mmol)、無水ジメチルスルホキシド(55μL, 0.71mmol)および[1-[5-メチル-3-(キノリニル-8-スルホニルオキシ)フェノキシ]メチル]シクロプロピルメタノール(177mg, 0.44mmol)の無水ジクロロメタン(2mL)溶液に三酸化硫黄-ピリジン錯体(104mg, 0.65mmol)を添加した。1時間攪拌した後にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(100μL)、無水ジメチルスルホキシド(25μL)および三酸化硫黄-ピリジ

★ン錯体(50mg)を添加した。40分間攪拌した後にジクロロメタン(30mL)で希釈し、水で洗浄して炭酸カリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、2~10%ジエチルエーテル/ジクロロメタン溶出液を用いるシリカゲル10mLパッドを通して精製し、標記の化合物153mg(87%)を油状物質として得た。

【0042】【参考例3】1-(ヒドロキシメチル)シクロプロパンカルバルデヒド
【化23】



[1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メタノール(34.6g, 199mmol)のアセトン(73mL)溶液を0℃に冷却し、これに1,2-規定塩酸(10mL)を加えて30分攪拌した。1規定水酸化ナトリウム水溶液(12mL)を加えて反応を停止し、クロロホルムで抽出して有機層を水で洗浄した後に硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、標記の化合物16.6g(83%)を淡黄色油状物質として得た。

¹H-NMR(CDC₁) : δ=8.77(1H, s), 3.74(2H, s), 3.13(1H, br

s), 1.28-1.21(2H, m), 1.19-1.12(2H, m)

【0043】

【発明の効果】本願発明化合物はシクロアルカン構造を有する化合物を構築するために有用な化合物であり、反応性の高いアルデヒド基をアセタールとして反応性を押さえておき、アルコールを他の化合物と反応させて環状構造を導入した後、アセタールをアルデヒドに変換した後に変更する変換を實施することができ、有用である。